

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-208495

(43)Date of publication of application : 12.08.1997

(51)Int.Cl.

A61K 47/38
A61K 9/14
A61K 9/16
A61K 47/36
// A61K 31/505

(21)Application number : 08-032794

(71)Applicant : KYORIN PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 26.01.1996

(72)Inventor : NANBA AKIRA

HOSHINO RYOICHI

OISHI MASAHIKO

NAKAJIMA TSUYOSHI

(54) GRANULAR FORMULATION DIMINISHED BITTER TASTE OF DRUG AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To economically obtain a granular formulation diminishing bitter taste of a drug unfavorable in administrating and having scarce effect on mastication in administrating and storage degradation.

SOLUTION: This formulation contains a drug having bitter taste, a hydrophilic reagent, arginic acid or its salt and water-soluble calcium as essential components. In formulating, the drug having bitter taste (example; troxipide), the hydrophilic reagent (example; low-substitution hydroxypropylcellulose) and arginic acid or its salt are granulated by a wet-granulation method. The granulating grains are immersed in a solution of water-soluble calcium, the solution of water-soluble calcium is penetrated inside the grains by means of the hydrophilic reagent, the whole grains are homogeneously coagulated, and the granular formulation is obtained. This grains are capable of preparing powder, fine particles, granules, dry-syrup, etc., and easy to administrate particularly for an infant and the aged.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

14.01.2003

[Date of sending the examiner's decision of

rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-208495

(43)公開日 平成9年(1997)8月12日

(51)Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/38			A 6 1 K 47/38	L
	9/14		9/16	E
	9/16		47/36	L
	47/36		31/505	
// A 6 1 K 31/505			9/14	C
審査請求 未請求 請求項の数10 F D (全 5 頁)				
(21)出願番号	特願平8-32794		(71)出願人	000001395
(22)出願日	平成8年(1996)1月26日			杏林製薬株式会社
				東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
			(72)発明者	難波 章
				栃木県小山市大字犬塚578
			(72)発明者	星野 良市
				栃木県下都賀郡野木町丸林386-2 プレ
				シーン野木ハイライズ1004
			(72)発明者	大石 雅彦
				栃木県小山市本郷町3-4-19 グリーン
				パーク小山 I I 101
			(72)発明者	中嶋 堅
				栃木県下都賀郡野木町友沼4660-4
			(74)代理人	弁理士 箕浦 清

(54)【発明の名称】 薬物の苦味を低減した粒状製剤及びその製造方法

(57)【要約】

【課題】 服用に好ましくない苦味のある薬物の苦味を低減して服用し易い粒状製剤を得ることを目的とする。

【解決手段】 苦味を有する薬物、導水剤、アルギン酸又はその塩、水溶性カルシウムを必須成分とする粒状製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ①苦味を有する薬物、②導水剤、③アルギン酸又はその塩、④水溶性カルシウムを必須成分とする粒状製剤。

【請求項2】 導水剤が水分散性又は水膨潤性物質である請求項1記載の粒状製剤。

【請求項3】 アルギン酸塩が、アルギン酸ナトリウムである請求項1又は2記載の粒状製剤。

【請求項4】 苦味を有する薬物と導水剤及びアルギン酸又はその塩からなる粉末に、水溶性カルシウムの水溶液を加えて造粒して得られる粒状製剤。

【請求項5】 苦味を有する薬物と導水剤及びアルギン酸又はその塩からなる造粒粒子を、水溶性カルシウムの水溶性に浸漬して得られる粒状製剤。

【請求項6】 苦味を有する薬物と導水剤及びアルギン酸又はその塩からなる造粒粒子に、水溶性カルシウムの水溶液を噴霧して得られる粒状製剤。

【請求項7】 請求項1～6のいずれか1項記載の粒状製剤を必須成分とする散剤、細粒剤、顆粒剤又はドライシロップ剤。

【請求項8】 苦味を有する薬物と導水剤及びアルギン酸又はその塩からなる粉末に、水溶性カルシウムの水溶液を加えて造粒する粒状製剤の製造方法。

【請求項9】 苦味を有する薬物と導水剤及びアルギン酸又はその塩からなる造粒粒子を、水溶性カルシウムの水溶液に浸漬する粒状製剤の製造方法。

【請求項10】 苦味を有する薬物と導水剤及びアルギン酸又はその塩からなる造粒粒子に、水溶性カルシウムの水溶液を噴霧する粒状製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、服用に好ましくない薬物の苦味を低減化した粒状製剤及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】薬物の多くが、苦味など不快な味を有する。そのためカプセル剤化や、錠剤の糖衣やフィルムコーティング等製剤化技術により、苦味を低減している。しかしこれらの製剤は、一般に形状が大きく小児や老人にとっては服用し難い。従って小児や老人に対しては、細粒や顆粒など粒状製剤が多く用いられる。

【0003】粒状製剤で苦味を低減する方法として、高分子又はワックス類のコーティングあるいはマイクロカプセル化等の技術がよく用いられる。これらの技術は、いずれも薬物を含有する核粒子に皮膜を形成する方法である。

【0004】しかしこれらの方法では、薬物の苦味を服用可能なまで低減するためには、多くの皮膜量が必要となる。あるいは少ない皮膜量で苦味の低減効果を得るために、核粒子表面の平滑化並びに粒度の厳密な調節等の

工程が必要となる等多額の製造コストを要する。また服用時の咀嚼等による皮膜の破壊、保存による皮膜の劣化等により、苦味の低減効果が著しく失われる欠点も有する。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、従来の苦味の低減化技術に比べ、より経済的で、服用時の咀嚼及び保存劣化の影響が殆ど無い粒状製剤及びその製造方法を提供することを課題とするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、種々の検討の結果、苦味を有する薬物と導水剤とアルギン酸又はその塩等成分粉末に水溶性カルシウムの水溶液を加え、導水剤の作用で粒子全体を均一に凝固させることを特徴とする、薬物の不快な味を低減化した粒状製剤及びその製造方法を提供するものである。

【0007】また第二発明として、苦味を有する薬物と導水剤とアルギン酸又はその塩等成分を湿式造粒法により粒状とし、この造粒粒子を、水溶性カルシウムの水溶液に浸漬し、導水剤の作用で粒子内部に水溶性カルシウム水溶液を浸透させ、粒子全体を均一に凝固させることを特徴とする、薬物の不快な味を低減化した粒状製剤及びその製剤化方法を提供するものである。

【0008】また第三発明として、苦味を有する薬物と導水剤とアルギン酸又はその塩等成分を湿式造粒法により粒状とし、この造粒粒子に、水溶性カルシウムの水溶液を噴霧し、導水剤の作用で粒子内部に水溶性カルシウムの水溶液を浸透させ、粒子全体を均一に凝固させることを特徴とする、薬物の不快な味を低減化した粒状製剤及びその製剤化方法を提供するものである。

【0009】本発明が対象とする苦味を有する薬物の実施例として、トロキシビド、N-ethyl-N'-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propyl]ureaの例を示すが、これに限定されるものではない。

【0010】本発明で用いる導水剤は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等であり、特に低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、50から80重量%で使用するのが好ましい。

【0011】本発明で用いるアルギン酸塩は、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム等であり、特にアルギン酸ナトリウムが好ましい。これらのアルギン酸ナトリウム等は、10から20重量%で使用するのが好ましい。

【0012】本発明で用いられる水溶性カルシウム塩は、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、乳酸カルシウム等であり、特に乳酸カルシウムが好ましい。これら水溶性カルシウム塩として乳酸カルシウムを用いた場合、その使用量は、10から20重量%が好ましい。

【0013】

【実施例】以下実施例により本発明を説明するが、例示は当然説明のものであって、発明精神の限定を意図するものではない。

【0014】実施例1

トロキシビド50g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 150g、アルギン酸ナトリウム25gに精製水 200gを加えて混練した。この混練物を30号の篩から押し出し、粒状とした後、60度で乾燥した。得られた造粒粒子を流動層装置にて流動化させ、4%の乳酸カルシウムの水溶液を 625g噴霧し凝固化した後60度で乾燥し粒状製剤を得た。

【0015】(対照製剤I) トロキシビド50g、低置換

度ヒドロキシプロピルセルロース 200gに精製水380gを加えて混練した。この混練物を30号の篩から押し出し、粒状とした後、60度で乾燥し粒状製剤を得た。

【0016】実施例1及び対照製剤Iの苦味の評価を、以下の方法で実施した。

【0017】(苦味低減効果1) 予め苦味を感知する薬物濃度(閾値)を以下の方法で求めた。精製水1ml中にトロキシビドを、50、100、200、400、600 μ g含む試験溶液を調整し、健常人6名に対して、精製水を対照液とした官能テストを実施し、表1の結果から、200 μ g/ml以下をトロキシビドの閾値とした。

【0018】

【表1】

試験液中の トロキシビド濃度	被 験 者					
	1	2	3	4	5	6
50 μ g/ml	×	×	×	×	×	×
100	△	×	△	×	×	△
200	○	△	○	△	△	△
400	◎	◎	◎	◎	◎	◎
600	◎	◎	◎	◎	◎	◎

◎：苦味を感じた。

○：苦味を僅かに感じた。

△：対照液と差は僅かに認められたが、苦味とは認識されなかった。

×：対照液と差が無かった。

【0019】次に50mlの試験管3本に各々40mlの精製水とトロキシビド 100mg、トロキシビド 100mgを含む実施例1及び対照製剤Iを各々加え、各試験管を毎分25回転で回転する装置で、30秒間回転させた後直ちに、試験液を0.45 μ mのフィルターでろ過採取し、分光光度法で試

験液中のトロキシビド濃度を測定した。表2の結果より、実施例1の粒状製剤はトロキシビドの苦味を感知する閾値以下であり、苦味低減効果が認められた。

【0020】

【表2】

製 剤	トロキシビド	対照製剤I	実施例1
トロキシビド濃度 μ g/ml	473	290	189

【0021】(苦味低減効果2) 実施例1で得た粒状製剤 0.5gと、対照製剤I 0.5gを用いて健常人15人(男10人、女5人)による官能検査で比較した。評価は、++(非常に苦い)、+、±、--(苦味を全く感じなかった)で表した。表3の結果より、実施例1の製剤

は対照製剤Iと比較して、苦味低減効果が明らかであった。

【0022】

【表3】

製 剤	++	+	±	-	--
対照製剤 I	1	10	4	0	0
実施例 1	0	0	4	11	0

【0023】(苦味低減効果3) 実施例1で得られた粒状製剤を乳鉢と乳棒で3分間粉碎した。この粉碎物 0.5 gを用いて、6人(男4人、女2人)で官能検査を実施した。表4の結果より、粒状製剤は、咀嚼等物理的な損

傷に対して、苦味低減効果が殆ど影響を受けないことが確認された。

【0024】

【表4】

製 剤	++	+	±	-	--
実施例1 粉碎物	0	0	3	3	0

【0025】(苦味低減効果4) 実施例1で得られた粒状製剤を40度、相対湿度75%の恒温恒湿槽に1カ月保存した後、6人(男4人、女2人)で官能検査を実施した。その結果、苦味低減効果が失われていないことが確

認された。

【0026】

【表5】

製 剤	++	+	±	-	--
実施例1 保存試料	0	0	2	4	0

【0027】実施例2

トロキシビド50g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 175g、アルギン酸ナトリウム50gに精製水 330gを加えて混練した。この混練物を30号の篩で押し出し、粒状とした後、60度で乾燥した。得られた造粒粒子を流動層装置にて流動化させ、4%の乳酸カルシウムの水溶

液を 625g 噴霧し凝固化した後60度で乾燥し粒状製剤を得た。この粒状製剤について6人(男4人、女2人)で官能検査を実施した。その結果、苦味低減効果が明らかであった。

【0028】

【表6】

製 剤	++	+	±	-	--
実施例 2	0	0	2	3	1

【0029】実施例3

トロキシビド50g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 150g、アルギン酸ナトリウム25gに精製水 330gを加えて混練した。この混練物を30号の篩で押し出し、粒状とした後、60度で乾燥した。得られた造粒粒子を4

%の乳酸カルシウムの水溶液に浸漬した後、60度で乾燥し粒状製剤を得た。得られた粒状製剤の官能検査を6名で実施した結果、苦味低減効果が認められた。

【0030】

【表7】

製 剤	++	+	±	-	--
実施例 3	0	1	3	2	0

【0031】実施例4

トロキシビド50g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 150g、アルギン酸ナトリウム25g、乳酸カルシウム25gに精製水 290gを加えて混練した。この混練物を

30号の篩で押し出し、粒状とした後、60度で乾燥し粒状製剤を得た。得られた粒状製剤の官能検査を6名で実施した結果、苦味低減効果が認められた。

【0032】

【表8】

製 剤	++	+	±	-	--
実施例4	0	1	3	2	0

【0033】実施例5

N-ethyl -N' - [3 - [3 - (piperidinomethyl) phenoxy] propyl] ureaを15gと低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 160g及びアルギン酸ナトリウム25gに精製水 360gを加えて混練し、30号の篩で押し出し粒状とした後、60度で乾燥した。得られた粒子を流動層装置にて流動化させ、4%の乳酸カルシウムの水溶液を1250g噴霧し凝固化した後60度で乾燥し粒状製剤を得た。

【0034】(対照製剤II) N-ethyl -N' - [3 -

[3 - (piperidinomethyl) phenoxy] propyl] ureaを15gと低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 235gに精製水 460gを加えて混練し、30号の篩で押し出し粒状とした後、60度で乾燥し対照製剤IIとした。

【0035】得られた粒剤と対照製剤IIとの官能検査を6名で実施した結果、苦味低減効果が認められた。

【0036】

【表9】

製 剤	++	+	±	-	--
対照製剤II	6	0	0	0	0
実施例5	0	4	2	0	0

【0037】

【発明の効果】本発明は、錠剤やカプセル剤と比較して、薬物の苦味低減効果が劣る粒状製剤の苦味を、大きく低減するため、疾病患者、特に小児、老人に対するク

オリティオブライフに貢献する効果を有する。さらに服用時の咀嚼や保存においても苦味の低減効果が殆ど変化しないという優れた効果を有する。

【手続補正書】

【提出日】平成8年3月1日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項5

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項5】 苦味を有する薬物と導水剤及びアルギン酸又はその塩からなる造粒粒子を、水溶性カルシウムの水溶液に浸漬して得られる粒状製剤。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.